

Die Sprache der Neurone: Lernen, Gedächtnis und Vergessen

Korte, Martin

Veröffentlicht in:
Jahrbuch 2011 der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.123-132



J. Cramer Verlag, Braunschweig

Die Sprache der Neurone: Lernen, Gedächtnis und Vergessen*

MARTIN KORTE

Zoologisches Institut, TU Braunschweig
Spielmannstraße 7, D-38106 Braunschweig

Unser Gehirn muss eine ungeheuer komplizierte Aufgabe erfüllen: Es muss einen kontinuierlichen Fluss an Sinnesinformationen verarbeiten und zur gleichen Zeit Erinnerungen, zum Teil für ein Leben lang, speichern und abrufen. Die Transmission von chemischen Botenstoffen zwischen Nervenzellen erfolgt dabei ebenso an den Synapsen wie das Generieren und Speichern neuer Informationscodes. Es muss bei hierbei immer ein Gleichgewicht hergestellt werden zwischen dem Abspeichern neuer Informationen und dem Erhalt vorhandenen Wissens. Welche Mechanismen und welche biochemischen Prozesse aber ermöglichen die Lern- und Gedächtnisvorgänge, was bedingt Vergessen?

Die Fähigkeit, etwas zu lernen und im Gedächtnis zu behalten, ist über das Tierreich nicht gleich verteilt. Bei uns Menschen beispielsweise sind Effektivität und Kapazität von Lern- und Gedächtnisvorgängen besonders stark ausgeprägt und halten bis in das hohe Lebensalter hin an. Unsere diesbezüglichen Fähigkeiten sind neben unserer Sprache Grundlage und Voraussetzung unserer Kultur und unserer individuellen Persönlichkeit. Umgekehrt führt der Verlust des Gedächtnisses zum Verlust unserer Biographie und damit unsere Persönlichkeit sowie zum Verlust der Möglichkeit mit anderen Menschen interagieren zu können. Dem entsprechend ist das Thema Lernen und Gedächtnis eines der Hauptanliegen der Neurobiologie.

„Das“ Gedächtnis gibt es nicht

Von entscheidender Bedeutung für die Erforschung menschlicher Gedächtnisfunktionen sind neben tierexperimentellen Untersuchungen und modernen bildgebenden Verfahren vor allem die Analyse von neurologischen Patienten mit auffälligen Gedächtnisdefiziten. Denn die physiologischen Grundlagen von

* Der Vortrag wurde am 13.05.2011 beim Kolloquium anlässlich der Jahresversammlung der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft gehalten.

Lern- und Gedächtnisvorgängen können zwar tierexperimentell sehr gut untersucht werden, die Bedeutung des Gedächtnisses für Menschen wird aber erst an Patienten verdeutlicht, die spezifische Fehlfunktionen aufweisen.

Fallbeispiel: Einer der wohl berühmtesten neurologischen Patienten ist Henry M. (H.M.). Ihm wurden wegen unbehandelbarer epileptischer Anfälle und anderer psychiatrischer Störungen im Jahre 1953 Teile der beiden Schläfenlappen, einem Teil der Großhirnrinde, zusammen mit dem Hippokampus und der Amygdala (Mandelkern) entfernt – alles Hirnstrukturen, von denen man heute weiß, dass sie an Gedächtnisprozessen maßgeblich beteiligt sind. Unmittelbar nach der Operation traten bei H.M. ernsthafte Gedächtnisstörungen auf, die bis zum heutigen Tag anhalten. Heute erkennt er nicht einmal sich selbst auf einem aktuellen Photo, da er sich nicht an sein verändertes Aussehen erinnern kann. Wie man heute weiß, war das eigentlich Fatale an der Operation, dass beide Hippokampi (einer in jeder Hemisphäre) entfernt wurden. Die daraus resultierenden Defizite von H.M. beschränken sich fast ausschließlich darauf, dass er sich neue Fakten, Gesichter, Umstände oder Episoden nicht mehr merken kann (er leidet unter einer „anterograden Amnesie“), während sein I.Q., seine Wahrnehmungsleistungen und sein Kurzzeitgedächtnis (bis zu drei Minuten) nicht beeinträchtigt sind. Erstaunlicherweise ist auch seine Lernfähigkeit für motorische Fähigkeiten (prozedurales Gedächtnis) vollständig intakt ebenso wie sein Sprachvermögen. H.M. zeigt auf dramatische Weise, wie eng wir als Person von unserem Gedächtnis abhängen (Ref. 11).

Die Untersuchung von H.M. und vieler anderer Patienten war ein wichtiger Schritt, um zum einen den Hippokampus als eine der entscheidenden Gedächtnisstrukturen für episodisches (autobiographisches) und semantisches (Fakten) Gedächtnis zu identifizieren; zum anderen, um zwischen neuronalen Strukturen zu unterscheiden, die für das Kurzzeitgedächtnis und solchen die für das Langzeitgedächtnis wichtig sind (Ref. 9). Der Hippokampus ist zwar nicht der Ort des Gedächtnisses (die Kindheits- und Jugenderinnerungen von H.M. waren intakt), aber ein bestimmter Typ von neuen Informationen muss den Hippokampus durchlaufen, bevor diese dauerhaft in der Grosshirnrinde abgelegt werden können. Der Fall H.M. lieferte erste Anhaltspunkte dafür, dass es „das“ Gedächtnis im Gehirn nicht gibt, sondern verschiedene Gedächtnisformen, die mit verschiedenen Gehirnarealen verknüpft sind.

In einem Teil der gerade beschriebenen neurobiologischen Forschung über Lern- und Gedächtnisvorgänge im Gehirn wird untersucht, welche Hirnstrukturen in welchem Ausmaße daran beteiligt sind, etwas zu lernen oder das Gelernte als Erinnerung abzuspeichern. Interessant ist es aber auch, zu verstehen, wie die Abspeicherung von Gedächtnisinhalten auf der Ebene einzelner Nervenzellen funktioniert und welche molekularen Vorgänge den Prozessen der Informationsspeicherung zugrunde liegen.

Wie speichert das Gehirn Informationen?

Zurückgehend auf Hypothesen von Charles Sherrington und Ramon y Cajal wurde im 20. Jahrhundert angenommen, dass die Fähigkeit, flüchtige Erlebnisse in eine schier endlose Zahl von Gedächtnisinhalten transferieren zu können, darin begründet liegt, dass sich die Effizienz synaptischer Übertragung zwischen Nervenzellen verändert. Nervenzellen sollen sich in ihren In- und Outputcharakteristika und/oder in ihrer Struktur aufgrund von neuronaler Aktivität an Veränderungen in ihrer lokalen Umgebung anpassen können. Dies bezeichnet man auch als neuronale Plastizität.

Die mechanistische Grundlage für die Idee, dass Synapsen ihre Effektivität ändern können, formulierte D.O. Hebb schon 1949 sehr klar. Er machte sich vor allem Gedanken darüber, welchen Algorithmus eine bestimmte Kombination von Reizen haben muss, um zu spezifischen Veränderungen an Synapsen zu führen. Gemäß diesem heute als „Hebbsche Regel“ bezeichneten Modell wird eine Synapse dann verstärkt, wenn prä- und postsynaptische Nervenzellen in einem gleichen, sehr engen Zeitfenster aktiv sind (Assoziativitätsregel).

Entdeckung der Langzeitpotenzierung

Es ist mittlerweile eine allgemein akzeptierte Tatsache, dass der Hippokampus eine Gehirnregion bei Säugetieren, also auch beim Menschen, darstellt, die entscheidend an bestimmten Lern- und Gedächtnisvorgängen beteiligt ist. Zum einen ist vielfach belegt, dass eine Schädigung des Hippokampus zu einer anterograden Amnesie führt (siehe Patient H.M.), zum anderen gelang in den Experimenten von Bliss und Lømo 1973 der Nachweis, dass es im Hippokampus aktivitätsabhängige synaptische Verstärkungen gibt.

In der CA1-Region des Hippokampus kann durch Reizung der CA3-Fasern (Schaffer-Kollateralen) und gleichzeitiger Depolarisation der CA1-Pyramidenzellen oder durch hochfrequente Reizung der CA3-Fasern allein eine besonders robuste Form von synaptischer Verstärkung induziert werden, die man als Langzeitpotenzierung (long-term potentiation oder auch LTP) bezeichnet (Ref. 1, 6). Werden hierbei die Fasern durch entsprechende Teststimuli aktiviert, so kann man in den CA1-Neuronen erregende postsynaptische Potentiale (EPSP's) auslösen, die wesentlich größer sind als vor dem Ereignis einer hochfrequenten Stimulation, die einen Lernvorgang simulieren soll. Da die verstärkende Wirkung nur zustande kommt, wenn prä- und postsynaptische Zellen gleichzeitig aktiviert werden, wird diese Form der synaptischen Plastizität als zellulärer Modellmechanismus für assoziative Lernvorgänge angesehen (Ref. 2, 5, 10).

Die Entdeckung der Langzeitpotenzierung lieferte schließlich eine zelluläre Basis für die oben formulierte Hebbsche Lernregel. Neben der Verstärkung an Synapsen konnte bei antikorrelierter Aktivität oder nur leicht erhöhter Aktivi-

tät auch eine Abschwächung der synaptischen Effektivität beobachtet werden, dieser Prozess wird als Langzeitdepression (LTD, siehe unten) bezeichnet.

Biochemische Abläufe bei der Langzeitpotenzierung

Obwohl LTP einer der am besten untersuchten neurobiologischen Prozesse ist, ist dennoch unklar, durch welche Signalwege die Langzeitpotenzierung aufrechterhalten wird und inwieweit dabei strukturelle Veränderungen an Neuronen eine Rolle spielen. Dennoch ist zumindest teilweise klar, welche biochemischen Ereignisse an bestimmten Synapsen im Säugerhirn für die Induktion synaptischer Verstärkung verantwortlich sind.

Am besten untersucht sind diese biochemischen und molekularen Ereignisse im Hippokampus von Nagetieren. Hier konnte gezeigt werden, dass der Grund für die hohe zeitliche Koinzidenz der Reize (Assoziationsregel von Hebb) auf molekularer Ebene an den Eigenschaften des spannungs- und ligandenabhängigen NMDA-Rezeptors liegt (Ref. 1). Der NMDA-Rezeptor ist ein Glutamat bindendes, kationenselektives und durch Magnesiumionen (Mg^{2+}) im Ruhezustand blockierbares Membranprotein. Er ist nur bei gleichzeitiger prä- und postsynaptischer Aktivität Calcium(Ca^{2+})-permeabel, da Glutamat an den Rezeptor binden muss. Gleichzeitig muss die Membran des Rezeptors depolarisiert sein, damit der Mg^{2+} -Block aus dem zum NMDA-Rezeptor gehörenden Kanal entfernt wird. Ca^{2+} setzt dann in der postsynaptischen Zelle als sekundärer Botenstoff eine Reihe von Signalkaskaden in Gang, zu denen vor allem Proteinkinasen gehören, die ihre Zielproteine phosphorylieren. Eine einfache Hypothese geht davon aus, dass der Einstrom von Ca^{2+} vor allem zu einer Aktivierung der Proteinkinase CAMKII (Ca^{2+} -calmodulinabhängige Proteinkinase II) führt, welche AMPA-Rezeptoren an spezifischen Stellen phosphoryliert und damit deren Öffnungsdauer verlängert. AMPA-Rezeptoren sind neben NMDA-Rezeptoren die wichtigsten Ionenkanalassoziierten Glutamaterezeptoren und im Unterschied zu den NMDA-Rezeptoren vermitteln sie die basale synaptische Transmission. Bindet nun, nachdem der NMDA-Rezeptor aktiviert wurde, bei erneuter präsynaptischer Aktivierung Glutamat an den AMPA-Rezeptor, hat dieser eine längere Öffnungszeit und die Amplitude des postsynaptischen Potentials ist durch den entsprechend größeren Natriumeinstrom erhöht. Die Synapse ist stärker geworden. Alternativ könnten durch die Phosphorylierung weiterer Zielproteine mehr AMPA-Rezeptoren in die Membran eingebaut werden, was zu dem gleichen Ergebnis einer verstärkten synaptischen Effizienz führen würde.

Somit ist die Auslösung von LTP ein postsynaptisches Phänomen, während die Aufrechterhaltung von LTP wohl auf prä- wie postsynaptischen Mechanismen beruht (Ref. 6). Veränderungen in der nachgeschalteten Zelle könnten also unter Berücksichtigung retrograder Botenstoffe auf die präsynaptischen Endigungen rückgekoppelt wirken in dem sie zur Präsynapse diffundieren und dort dau-

erhaft die Transmitterausschüttung erhöhen, eventuell ebenfalls durch Phosphorylierungen von spezifischen Proteinen. Als mögliche Botenstoffe sind hier Stickstoffmonoxid (NO), Arachidonsäure und Nervenwachstumsfaktoren wie BDNF (brain-derived-neurotrophic-factor), im Gespräch (Ref. 4, 6).

Untersuchungen eines Nervenwachstumsfaktors

An dieser Stelle sei exemplarisch auf die Untersuchungen zum BDNF eingegangen. BDNF gehört zur Genfamilie der Neurotrophine oder auch Nervenwachstumsfaktoren, zu denen auch NGF (nerve-growth-factor) gehört. Neurotrophine wurden bis vor wenigen Jahren vor allem unter dem Aspekt der Regulation des Überlebens und der Differenzierung bestimmter Neuronenpopulationen in der embryonalen Entwicklung und in der Aufrechterhaltung spezieller Funktionen dieser Nervenzellen im adulten Tier gesehen. Es gibt zwei Rezeptorklassen, an die Neurotrophine binden: Einerseits die zu den Tyrosinkinasen (Trk) gehörenden Trk-Rezeptoren, welche durch Autophosphorylierung nach Bindung eines spezifischen Neurotrophin-Dimers aktiviert werden. Daneben gibt es noch ein weniger gut verstandenes zweites Rezeptorsystem, den Neurotrophin-Rezeptor p75, der alle Neurotrophine binden kann.

Im Laufe der letzten Jahre ist gezeigt worden, dass Neurotrophine auch an aktivitätsabhängigen synaptischen Prozessen im heranwachsenden und adulten Gehirn von Säugetieren beteiligt sein können. Insbesondere konnte für BDNF gezeigt werden, dass es bei Applikation von BDNF zu einem grösseren EPSP an CA3-CA1-Synapsen im Hippokampus kommt und dass es die synaptische Transmission steigern kann, wie man es für einen retrograden Botenstoff erwarten würde (Ref. 8).

Induziert dieser Nervenwachstumsfaktor die Langzeitpotenzierung?

Um die Fragestellung zu beantworten, ob BDNF an der Induktion von LTP beteiligt ist, wurden BDNF-defiziente Mäuse untersucht, die mit der Methode des gezielten Genaustausches hergestellt worden waren. Diese Methode beruht darauf, dass das zu erforschende Gen ausgeschaltet wird, indem man an der entsprechenden Stelle auf dem richtigen Chromosom einen Teil oder die gesamte Nukleotidsequenz des Gens durch eine geeignete andere Sequenz mithilfe der homologen Rekombination ersetzt. Die Methode wurde auch bei vielen anderen Molekülen, die an LTP beteiligt sein könnten, angewendet. Sie wird als *gene targeting* (gezielter Genaustausch), die daraus resultierenden Mäuse als *knock-out* (KO)- Mäuse bezeichnet.

An den BDNF-KO-Mäusen wurde nun speziell untersucht, ob die synaptischen Verknüpfungen zwischen CA3-CA1-Pyramidenzellen in akuten hippocampalen Schnitten verändert waren. Dabei konnte gezeigt werden, dass in homo- und heterozygoten BDNF-KO-Mäusen die Häufigkeit der LTP-Induktion und auch

die Stärke der LTP-Expression vermindert sind (Ref. 7). Alle Kontrollexperimente im Hippokampus dieser BDNF-KO-Tiere ergaben bezüglich der synaptischen Transmission, der Pharmakologie sowie der Morphologie der Neurone und der Anatomie des Hippokampus keine Unterschiede zu Mäusen des Wildtyps. Aber zeigen die Tiere ein verändertes Lernverhalten? – Die homozygoten BDNF-KO-Tiere sind nur 20–30 Tage nach der Geburt lebensfähig, mit ihnen kann man keine Verhaltensuntersuchungen machen. Die heterozygoten Tiere wurden in Verhaltenstest untersucht und zeigten einen Defekt im „Morris-Water-Maze“, mit dem man das räumliche Lernen von Mäusen testet.

Ähnliche Experimente mit dem gleichen Lerndefekt wurden mit Mäusen durchgeführt, bei denen der Rezeptor für BDNF (der TrkB-Rezeptor) ausgeschaltet wurde. Diese Ergebnisse deuteten auf eine Rolle von BDNF und dem TrkB-Rezeptor bei aktivitätsabhängiger synaptischer Plastizität hin, bei der bestimmte Lernvorgänge entscheidend moduliert werden. Zu untersuchen bleibt, ob BDNF modulierend in die synaptische Verstärkung eingreift oder an elementaren Prozessen der synaptischen Verstärkung beteiligt ist. Interessant ist vor allem die Beobachtung, dass in den BDNF-KO-Tieren auch das langanhaltende LTP, welches als Voraussetzung für das Langzeitgedächtnis angesehen wird, stark vermindert ist.

Regulation durch Langzeitdepression

Die Stärke einer Synapse wird nicht nur durch eine Verstärkung der synaptischen Transmission reguliert, sondern auch über eine Abschwächung. Dies ist schon deshalb nötig, um eine Übererregbarkeit der Pyramidenzellen im Hippokampus zu unterbinden und die Stärke der Transmission präzise einzustellen. Darüber hinaus muss verhindert werden, dass alle Synapsen im Hippokampus durch LTP auf Dauer maximal verstärkt werden und damit weitere aktivitätsabhängige plastische Vorgänge unmöglich sind.

Ein möglicher zellulärer Mechanismus, dies zu verhindern, ist die Langzeitdepression (LTD), die man an den gleichen Synapsen im Hippokampus finden kann, die auch LTP ausbilden können. Man kann LTD im Hippokampus auslösen, indem man die CA3-Fasern mit niedriger Frequenz (1–5 Hz) für längere Zeit stimuliert oder Nervenzellen antikorreliert reizt. Antikorreliert bedeutet hier, dass zwei Reize zeitlich nicht genau zusammenfallen, sondern immer leicht gegeneinander versetzt sind.

Die molekularen Grundlagen von LTD und LTP im Hippokampus sind sehr ähnlich: Entscheidend ist die Menge Ca^{2+} , die in die Zelle strömt. Während ein großer Einstrom von Ca^{2+} durch den NMDA-Rezeptor und anschließender Aktivierung von Proteinkinasen zu LTP führt, ergibt ein niedriger Einstrom zur Aktivierung von Phosphatasen und dann zu LTD. Der aktuelle Forschungsstand lässt darauf schließen, dass das Verhältnis zwischen Phosphorylierung und

Dephosphorylierung der gleichen Zielproteine bestimmt, ob LTP oder LTD im Hippokampus ausgebildet wird (Ref. 11). – Im Kleinhirn von Säugetieren gibt es eine andere Form von LTD, die ebenfalls sehr gut untersucht ist, die aber andere molekulare Mitspieler hat. Aber auch bei dieser Form von LTD spielt Ca^{2+} als sekundärer Botenstoff eine bedeutende Rolle.

Vom Kurz- zum Langzeitgedächtnis

Wie aber werden Informationen vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis überschrieben? – Oder wie wird ein Gedächtnisinhalt konsolidiert, also dauerhaft, manchmal ein Leben lang als Erinnerung verfügbar gehalten? – Wieder bietet die Langzeitpotenzierung einen möglichen zellulären Mechanismus für diesen Vorgang: Bei der Langzeitpotenzierung werden mehrere zeitliche Phasen unterschieden, es gibt eine frühe Phase (E-LTP, early LTP), die direkt nach der Stimulierung einsetzt und ein bis drei Stunden dauern kann, und eine zweite Phase, die mindestens drei Stunden oder mehr andauert (L-LTP, long-lasting-LTP). Während die erste Phase unabhängig von der Proteinsynthese ist, ist bei der L-LTP die Proteinsynthese unablässig, um die Veränderungen an Synapsen dauerhaft wirksam werden zu lassen.

Wie die Genexpression genau reguliert wird ist noch nicht vollständig klar, einige molekulare Mitspieler konnten aber identifiziert werden. So ist eine dauerhafte Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) durch zyklisches AMP (cAMP) bei so unterschiedlichen Tieren wie der Maus, der Fruchtfliege *Drosophila* und der Meeresschnecke *Aplysia* ('Seehase'), notwendig, damit Information in einen Langzeitspeicher umgeschrieben werden kann. Die PKA ihrerseits kann in den Zellkern diffundieren und dort zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors CREB-1 führen. CREB-1 bewirkt die Aktivierung einer Gruppe unmittelbarer früher Gene (immediate early genes). Diese Genaktivierung könnte unter anderem die Entwicklung neuer synaptischer Strukturen einleiten (Ref. 11). Mäuse bei denen CREB-1 mittels gentechnischer Methoden inaktiviert wurde, zeigen dem entsprechend eine frühe, von der Proteinsynthese unabhängige Form von LTP, aber kein langanhaltendes LTP. Diese Tiere weisen außerdem in Verhaltensversuchen ein normales Kurzzeit-, aber ein defektes Langzeitgedächtnis auf. Unabhängig davon konnte auch gezeigt werden, dass die Proteinsynthese nicht nur im Soma, sondern auch direkt in den Dendriten stattfinden kann. Dendriten enthalten sowohl Ribosomen als auch mRNA, und zwar sowohl für Proteine des Zytoskeletts als auch für die schon erwähnt CAMKII. Der Vorteil einer dendritischen Proteinsynthese besteht darin, dass sie schneller erfolgen und am Ort des Lernens stattfinden kann. Sie könnte den Übergang vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis darstellen.

Neueste Befunde legen nahe, dass sich in der Tat auch die Anzahl der Synapsen bei der Aufrechterhaltung von LTP ändert (Ref. 3). Bei diesen Experimenten

wurde im Hippokampus nach gepaarter Stimulation von CA3-Fasern mit CA1-Pyramidenzellen festgestellt, dass nur dann auch neue postsynaptische Strukturen (spines) wachsen, wenn eine Langzeitpotenzierung beobachtet werden kann, während es keine strukturellen Veränderungen gab, wenn trotz erhöhter Stimulation kein LTP gefunden werden konnte. Man kann also mittlerweile direkt beobachten, dass funktionelle Veränderungen (Verstärkung einer Synapse) in strukturelle Veränderungen (Anzahl der Synapsen) übersetzt werden – eine Hypothese, die 100 Jahre alt ist, aber erst in den letzten Jahren auch experimentell überzeugend belegt werden konnte.

Viele Fragen bleiben

Soviel auch über die biochemischen und molekularen Mechanismen der synaptischen Plastizität erforscht wurde, so gibt es doch auch noch viele offene Fragen: Zum einen ist nicht klar, welche Moleküle, Signale und Mechanismen zum Wachsen von Synapsen führen (strukturelle Plastizität), zum anderen ist unbekannt, welche präzise Bedeutung LTP oder LTD für Lernvorgänge bei Mensch und Tier haben, das heißt, es fehlt die Rückkopplung der zellulären Daten auf die Verhaltensebene. LTP/LTD könnten die kausale Grundlage, das zelluläre Korrelat für Lernvorgänge sein, sie könnten aber auch genauso gut für die Homöostase einer Synapse beziehungsweise Nervenzelle verantwortlich sein. Verhaltensexperimente, in denen der NMDA-Rezeptor im Hippokampus blockiert wurde, zeigten zwar, dass diese Tiere nicht mehr in der Lage sind, vom Hippokampus abhängige Lernaufgaben zu bewältigen, während vom Hippokampus unabhängige Lernformen intakt blieben. Umgekehrt konnte aber noch nicht beobachtet werden, dass sich bei einem lernenden Tier bestimmte Synapsen in ihrer Stärke in vivo verändern und diese Veränderung auch kausal für die Speicherung des Gelernten verantwortlich ist.

Eine wichtige Frage ist weiterhin, welche Moleküle essentielle Komponenten der LTP/LTD-Maschinerie sind und welche Moleküle nur einen modulierenden Einfluss haben? So wurden in den letzten zehn Jahren mehr als 120 Moleküle mit LTP in Verbindung gebracht und über 3000 Artikel zu diesem Thema publiziert (fast einer pro Tag). Es wird die Forschung aber trotzdem sicher noch einige Jahre beschäftigen herauszufinden, welches die entscheidenden molekularen Mitspieler sind und welche lediglich modulierend in das komplexe Geschehen der Informationsspeicherung im Gehirn eingreifen.

Zusammenfassung

Die zellulären und molekularen Grundlagen von Lern- und Gedächtnisprozessen im Gehirn von Säugetieren sind in ersten Ansätzen verstanden. Vor allem was das Kurzzeitgedächtnis angeht, kann man zusammenfassen, dass die Lernprozesse an identifizierbaren synaptischen Punkten ablaufen. Sie sind nicht von

vorneherein auf großräumige und verteilte neuronale Netze angewiesen. Während zur Kurzzeitspeicherung keine großen Umstrukturierungen stattfinden müssen, hat man in den letzten Jahren überzeugende Belege gefunden, dass sich bei der Etablierung des Langzeitgedächtnisses die Anzahl und der Aufbau der Synapsen sowie das Muster der dendritischen Verzweigungen verändern kann. Diese Hypothese wird durch Versuche gestützt, die zeigen, dass bei der Inhibition der Proteinsynthese (als Voraussetzung für strukturelle Veränderungen), das Kurzzeitgedächtnis intakt, das Langzeitgedächtnis aber vollständig blockiert wird. Vor allem konnte nachgewiesen werden, dass bei der Aufrechterhaltung der Langzeitpotenzierung (LTP) auch neue Synapsen entstehen können und so funktionelle in strukturelle Veränderungen übersetzt werden. Ein interessanter molekularer Kandidat, der daran beteiligt ist, diese Veränderung in der Funktion (Verstärkung der Synapse) in eine Strukturveränderung (Neubildung von Synapsen) zu übersetzen, ist der Nervenwachstumsfaktor BDNF (brain-derived-neurotrophic factor).

Eine weitere wichtige Erkenntnis der letzten Jahre besteht darin, dass auf molekularer Ebene die Proteine, die für neuronale Plastizität essentiell sind, auch zwischen ganz verschiedenen Tierarten konserviert wurden. Außerdem sind bei aktivitätsabhängiger synaptischer Plastizität zum Teil die gleichen Moleküle von Bedeutung, die bei der postnatalen Entwicklung in der Organisation des Nervengewebes eine Rolle spielen. Gleichzeitig gibt es aber nicht nur einen einzigen molekularen Mechanismus, der neuronale Plastizität vermittelt: Die Physiologie von Nervenzellen hat mehrere synergistische, aber auch antagonistisch wirkende Mechanismen, die an der Modulierung von Signalkaskaden innerhalb und zwischen Zellen mitwirken können.

Referenzen

KORTE, M. (2008): Neuroscience. A protoplasmic kiss to remember. *Science* **319** (5870): 1627–1628; BLISS, T.V.P. & G.L. COLLINGRIDGE (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* **361**: 31–39.

KORTE, M. (2009): Neuroscience. Bridging the gap and staying local. *Science* **324** (5934): 1527–1528, .

ENGERT, F. & T. BONHOEFFER (1999): Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* **399**: 66–70.

ENGERT, F. & T. BONHOEFFER (2000): Verschwommene Erinnerungen – Synaptische Verstärkung und ihre lokalen Effekte. *Neuroforum* **1**: 157–164.

KANDEL, E.R., J.H. SCHWARZ & T.M. JESSEL (2006): Neurowissenschaften – Eine Einführung, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

KANDEL, E.R. & R.D. HAWKINS (1992): Molekulare Grundlagen des Lernens **11**: 66–76.

KORTE, M., P. CARROLL, E. WOLF, G. BREM, H. THOENEN & T. BONHOEFFER (1995): Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **92** (19): 8856–8860.

KORTE, M. & T. BONHOEFFER (1997): Activity-dependent synaptic plasticity: a new face of action for neurotrophins. *Molecular Psychiatry* **2**: 197–199.

MARKOWITSCH, H.J. (1996): Neuropsychologie des menschlichen Gedächtnisses. *Spektrum der Wissenschaft* **9**: 52–61.

REICHERT, H. (2000): Neurobiologie. 2. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

SQUIRE, L.R. & E.R. KANDEL (2009): Gedächtnis – Die Natur des Erinnerns, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.